

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**KAIO LOPES DE LUCENA**

**QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE FORMULAÇÕES**  
**FARMACÊUTICAS DE UMA FARMÁCIA MAGISTRAL NO MUNICÍPIO**  
**DE JOÃO PESSOA-PB**

**JOÃO PESSOA**

**2014**

**QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE FORMULAÇÕES  
FARMACÊUTICAS DE UMA FARMÁCIA MAGISTRAL NO MUNICÍPIO  
DE JOÃO PESSOA-PB**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
em atendimento à exigência de conclusão do  
curso de Farmácia (Farmacêutico Generalista),  
do Departamento de Ciências Farmacêuticas,  
do Centro de Ciências da Saúde, da  
Universidade Federal da Paraíba.**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. José Soares do Nascimento**

**JOÃO PESSOA**

**2014**

L963q Lucena, Kaio Lopes.

Qualidade microbiológica de formulações farmacêuticas de uma farmácia  
magistral no município de João Pessoa - PB / Kaio Lopes Lucena. - - João Pessoa:  
[s.n.], 2014

41f.: il. -

*Orientador: José Soares do Nascimento.*  
Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Controle de qualidade microbiológico. 2. Produtos não estéreis.
3. Farmácia de manipulação.

BS/CCS /UFPB

CDU: 614.35+615.076(043.2)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**KAIO LOPES DE LUCENA**

**QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE FORMULAÇÕES  
FARMACÊUTICAS DE UMA FARMÁCIA MAGISTRAL NO MUNICÍPIO  
DE JOÃO PESSOA-PB**

**Monografia aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ para obtenção do título  
de Farmacêutico Generalista.**

**Banca examinadora:**

---

Prof. Dr. José Soares do Nascimento  
(Orientador)

---

Prof<sup>a</sup>. Ms<sup>a</sup> Regina Lúcia Guedes Pereira de Farias  
(Membro externo)

---

Prof<sup>a</sup>. Ms<sup>a</sup> Silvana Teresa Lacerda Jales  
(Membro interno)

*À minha amada família, por acreditarem na minha  
educação e contribuir diariamente para que eu possa ser uma  
pessoa melhor.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me amar como filho e por me tocar a cada gesto de bondade e a cada sorriso compartilhado.

Aos meus pai, Antonio Valmir Alves de Lucena pelos incansáveis esforços durante esses anos. Muito obrigado pela compreensão.

À minha mãe, Maria de Lourdes Lopes, por ter me dado à oportunidade de viver e ter me educado de uma maneira linda e simples. Sinto saudades do quanto éramos felizes e sei que onde estejas sua luz estará me guiando.

Às minhas irmãs, Helaine e Karinne, pelas boas lembranças que temos uns dos outros e pelo companheirismo e a sintonia que mantemos ainda que distante uns dos outros. Vocês carregam um pedaço de minha alma.

A minha amiga e madrastra, Luzia Vacelúcia, que entende o quanto é difícil conseguir meu espaço através dos estudos e consegue compreender a minha vontade de ter a estabilidade financeira.

Aos familiares pela torcida, pelos bons momentos de reencontro e pelos ensinamentos da infância, especialmente minha madrinha Fátima.

Ao professor Nascimento, que me acompanhou durante toda a graduação, me recebeu super bem no laboratório. Obrigado pela compreensão, pois sem ela não teria sido possível terminar com êxito essa jornada... Serei eternamente grato por tudo.

Aos amigos, que respeitam com as diferenças e defeitos. Especialmente a Diego que me ajudou grandemente nessa caminhada.

Aos professores por acreditarem na educação como instrumento de mudança social e pelo exemplo de ser humano que eu quero ser.

Aos trabalhadores brasileiros que por meio do pagamento dos seus impostos me mantiveram esses anos em uma universidade pública.

**Em paz me deito e logo pego no sono,  
Porque, SENHOR,  
Só tu me fazes repousar seguro. (Salmos 8.4)**

## RESUMO

LUCENA, K.L. **QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE UMA FARMÁCIA MAGISTRAL NO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB.** 2014. Nº 41 pag. **Trabalho de Conclusão de Curso** (Bacharelado em Farmácia) – CCS/UFPB João Pessoa – PB.

No processo de fabricação de produtos manipulados as farmácias magistrais devem atender exigências para que se mantenha a qualidade dos produtos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 67 de 08 de outubro de 2007 institui que as Boas Práticas de Manipulação (BPM) e controle de qualidade de produtos são requeridos para manutenção da integridade do produto e proteção do usuário. Os produtos não estéreis são aqueles nos quais se admite a presença de carga microbiana, embora limitada, tendo em vista as características de sua utilização. Através da RDC Nº 481/99 (ANVISA) e da Farmacopeia Brasileira 5ª edição é determinado os valores permitidos de microrganismos não patogênicos e a ausência dos microrganismos patogênicos em cosméticos e produtos não estéreis, respectivamente. Assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar a qualidade microbiológica dos produtos farmacêuticos manipulados de uma farmácia magistral no município de João Pessoa-PB. Foram adquiridas seis amostras, as quais foram analisadas pelo método de diluição seriada com semeadura em superfície em meios de cultura adequados tanto para bactérias quanto para fungos, em triplicatas. As placas de Petri foram incubadas em estufa a 36°C/3dias para bactérias e 25°C/7dias para fungos quando foram avaliadas as unidades formadoras de colônias. Como resultados, observou-se que não houve crescimento de microrganismos nas amostras estudadas, indicando que elas estão de acordo com as especificações e limites microbianos exigidos, dessa forma estão aptas para o consumo humano. Diante dos resultados obtidos verificou-se que o processo produtivo dos produtos farmacêuticos analisados encontram-se de acordo com o preconizado pela legislação vigente, garantindo assim, segurança, qualidade e eficácia dos produtos.

Palavras-chave: Controle da Qualidade Microbiológico, Produtos Não Estéreis, Farmácia de Manipulação.



## **ABSTRACT**

**LUCENA, K.L. QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE UMA FARMÁCIA MAGISTRAL NO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB. 2014. Nº 41 pag. Trabalho de Conclusão de Curso** (Bacharelado em Farmácia) – CCS/UFPB João Pessoa – PB.

In the manufacturing process of products handled pharmacies must meet the requirements in order to maintain product quality. The National Health Surveillance Agency (ANVISA) through Board Resolution (RDC) 67, 8 October 2007 establishing that the Good Compounding Practices (BPM) and quality control of products are required to maintain the integrity of the product and user protection. Non-sterile products are those in which admits the presence of microbial load, although limited in view of the characteristics of its use. Through RDC No. 481/99 (ANVISA) and the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition the allowed values of non-pathogenic microorganisms and the absence of pathogenic microorganisms in cosmetic and non-sterile products, respectively is determined. The objective of this study was to evaluate the microbiological quality of pharmaceutical products handled in a masterly pharmacy in the city of João Pessoa -PB. Six samples, which were analyzed by the method of serial dilutions plated on surface suitable for both bacteria and for fungi, in triplicate culture media were acquired. The petri dishes were incubated at 36°C/3days for bacteria and 25°C/7days for fungi when colony forming units were assessed. As a result, it was observed that there was no growth of microorganisms in the samples, indicating that they are in accordance with the specifications required limits microbial and thus are suitable for human consumption. Based on these results it was found that the production process of pharmaceuticals are analyzed according to the criteria of the legislation, thus ensuring safety, quality and efficacy of products.

**Keywords:** Microbiological Quality Control, Non-Sterile Products, Pharmacy Manipulation.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Manipulação de medicamentos.....	16
<b>Figura 2:</b> Meios de cultura utilizados no experimento.....	23
<b>Figura 3:</b> Amostras adquiridas em uma farmácia magistral utilizadas na avaliação microbiológica. João Pessoa, em 2013.....	30
<b>Figura 4:</b> Diluição seriada das amostras.....	31
<b>Figura 5:</b> Técnica do microcultivo.....	34

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Vantagens do medicamento manipulado.....	17
<b>Quadro 2:</b> Limites microbianos de preparações de produtos não-estéreis.....	20
<b>Quadro 3:</b> Limites microbianos contendo matérias-primas vegetais destinadas a fabricação dos produtos não-estéreis.....	21
<b>Quadro 4:</b> Limites microbianos contendo insumos farmacêuticos destinados a fabricação dos produtos não-estéreis.....	22
<b>Quadro 5:</b> Limites microbianos de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes produzidos pelas farmácias magistrais.....	22
<b>Quadro 6:</b> Amostras de produtos para análises microbiológicas, procedentes de uma farmácia magistral, João Pessoa-PB, em 2014.....	29
<b>Quadro 7:</b> Proposta para pesquisa de microrganismos específicos.....	32
<b>Quadro 8:</b> População bacteriana nos produtos procedentes de uma farmácia magistral de João Pessoa, em 2014.....	34

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>BDA</b>	Batata dextrose acidificado
<b>BPF</b>	Boas Práticas de Manipulação
<b>CLED</b>	<i>Cystine lactose eletrolyte deficient</i>
<b>CLSI</b>	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
<b>H<sub>2</sub>S</b>	Sulfeto de hidrogênio
<b>mg</b>	Miligramas
<b>MH</b>	Mueller-Hinton
<b>mL</b>	Mililitros
<b>pH</b>	Potencial hidrogeniônico
<b>RDC</b>	Resolução da diretoria colegiada
<b>UFC</b>	Unidade formadora de colônia

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	15
2.1 FARMÁCIA MAGISTRAL E A SUA IMPORTÂNCIA.....	15
2.2 QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS NA FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO.....	18
2.3 CONTROLE MICROBIOLÓGICO DOS MEDICAMENTOS E LIMITES MICROBIANOS.....	19
2.4 MEIOS DE CULTURA EMPREGADOS NO CONTROLE MICROBIOLÓGICO.....	23
2.5 OCORRÊNCIA DE CONTAMINAÇÕES.....	24
3. JUSTIFICATIVA.....	27
4. OBJETIVOS.....	28
4.1 GERAIS.....	28
4.2 ESPECÍFICOS.....	28
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	29
5.1 LOCAL DA PESQUISA.....	29
5.2 PLANO DE AMOSTRAGEM.....	29
5.3 PREPARO DOS MEIOS DE CULTURA PARA BACTÉRIAS.....	29
5.4 PREPARO DOS MEIOS DE CULTURA PARA FUNGOS.....	30
5.5 MÉTODO.....	30
5.6 AVALIAÇÕES PREVISTAS PARA QUANTIFICAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DAS BACTÉRIAS.....	31
5.7 AVALIAÇÕES PREVISTAS PARA QUANTIFICAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DOS FUNGOS.....	33
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
7. CONCLUSÃO.....	37
8. REFERÊNCIAS.....	38

## 1. INTRODUÇÃO

A microbiologia farmacêutica é um ramo aplicado da microbiologia, bastante utilizado na indústria farmacêutica e nas farmácias magistrais, responsável por muitos dos principais objetivos de garantia da segurança do paciente e da qualidade do produto, desde o controle de qualidade, desenvolvimento de produtos e métodos, produção e estabilidade (SUTTON; SINGER, 2011).

O controle de qualidade microbiológico utiliza como ferramenta fundamental a microbiologia farmacêutica, na qual estuda os microrganismos presentes nas formulações farmacêuticas e nas matérias-primas que serão utilizadas, para que possa assegurar que a carga microbiana presente (qualitativo e quantitativo) não comprometa a sua qualidade final ou mesmo a segurança do paciente. Para garantir a qualidade e a segurança dos seus produtos para a população, a indústria farmacêutica e as farmácias magistrais devem estar inseridas em uma política de gestão da qualidade farmacêutica, onde o controle de qualidade de seus produtos, desde os produtos finalizados, até os materiais e matérias-primas utilizados para a fabricação devem ser analisados.

A preocupação com manutenção da qualidade aplica-se tanto aos produtos estéreis como aos não estéreis, sendo este o objeto desse estudo. E para que se alcance a qualidade dos produtos, a microbiologia farmacêutica está envolvida: na probabilidade de contaminação, na busca de medidas que minimizem as mesmas, no desenvolvimento de métodos de detecção de contaminações e na compreensão da severidade que os microrganismos podem causar, sendo para isso, necessário perceber o tipo de produto, o seu propósito e a natureza e número de contaminantes.

No processo de fabricação de medicamentos, cosméticos e fitoterápicos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determina exigências para a garantia da qualidade de produtos para sua segurança e eficácia. Envolve ações neste sentido, a implantação das normas de boas práticas de manipulação (BPM) e controle de qualidade de produtos são requeridos para manutenção da integridade do produto e proteção do usuário (BRASIL, 2007).

Os produtos não estéreis são aqueles nos quais se admite a presença de carga microbiana, embora limitada, tendo em vista as características de sua utilização. Através da RDC Nº 481, de 23 de setembro de 1999 (ANVISA) e da

Farmacopeia Brasileira 5ª ed. é determinado os valores permitidos de microrganismos não patogênicos e a ausência dos microrganismos patogênicos em cosméticos e produtos não estéreis, respectivamente. Além do cumprimento das boas práticas de manipulação (BRASIL, 1999).

A maior preocupação é que o produto esteja ausente de microrganismos específicos, como *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, por serem patogênicos e com alta probabilidade de causar um quadro clínico infeccioso, ou transferir toxinas indesejáveis. Por outro lado, alguns desses microrganismos são também indicadores da qualidade microbiológica, por serem coliformes fecais. Sendo assim, indicadores de matéria-prima imprópria e/ou procedimentos inadequados ao preparo de produtos procedentes de farmácias magistrais. Esse controle de qualidade microbiológica deve ser considerado a “menina dos olhos” pela empresa, pois pode comprometer a qualidade do produto e trazer riscos para o consumidor. Desta forma, espera-se que não existam microrganismos indesejáveis nas amostras analisadas.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1–Farmácia magistral e a sua importância

A farmácia magistral é aquela que apresenta condições de manipular medicamentos (figura 1) de qualquer espécie, mediante apresentação da receita médica. Nela manipulam-se medicamentos homeopáticos, alopáticos, ortomoleculares, fitoterápicos e produtos dermatológicos.

As farmácias magistrais representam boa parte do mercado farmacêutico de medicamentos. Por muitos anos esse setor manteve-se estagnado devido ao advento da indústria farmacêutica na década de 1950, mas na década de 1980 esse setor ressurgiu (RIBEIRO, 2003). No início manipulavam-se produtos voltados à dermatologia e a homeopatia. Com a entrada dos medicamentos genéricos no mercado, o segmento começou a manipular medicamentos também produzidos pela indústria farmacêutica (SILVA, 2006).

**Figura 1:** Manipulação de medicamentos

Fonte: <[www.emagreformula.blogspot.com.br](http://www.emagreformula.blogspot.com.br)>.

A farmácia magistral brasileira passou nos últimos anos por profundas transformações, porque teve que se adequar a novos parâmetros de qualidade, mais exigentes e cumprir novas legislações. A primeira legislação específica no Brasil para este setor foi publicada em 19 de abril de 2000 pela ANVISA que através da RDC N° 33, as Boas Práticas de Manipulação em farmácia propiciou uma evolução quanto à qualidade dos produtos magistrais (BRASIL, 2003).

A que se encontra em vigor também instituída pela ANVISA é a Resolução 67/2007, que define as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias, buscando estabelecer rígidos parâmetros de qualidade em todas as etapas de fabricação de um produto manipulado de forma magistral (BRASIL, 2007). E para cumprir com a legislação e garantir a qualidade, as farmácias têm implantado ou terceirizado ensaios físico-químicos e microbiológicos (ANDRADE *et al.*, 2005).

A RDC 67 objetiva fixar os requisitos mínimos exigidos para o exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais e oficiais das farmácias, desde suas instalações, equipamentos e recursos humanos, aquisição e controle da qualidade da matéria-prima, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das preparações, além da atenção farmacêutica aos usuários ou seus responsáveis, visando à garantia de sua qualidade, segurança, efetividade e promoção do seu uso seguro e racional (BRASIL, 2007).



Não se pode desprezar o aumento da credibilidade da população brasileira pela cultura magistral e o interesse em usar os produtos manipulados que advém das vantagens ao produto medicamentoso, como mostrado no quadro 1 que também compara as vantagens oferecidas entre os medicamentos industrializados com os manipulados (LEAL *et al.*, 2007).

**Quadro 1:** Vantagens do medicamento manipulado

<b>Medicamentos Industrializados</b>	<b>Medicamentos Manipulados</b>
Formulação é padronizada para atender as necessidades gerais de uma provável população de usuários.	Formulação é personalizada para atender as necessidades específicas de um paciente.
O prescritor precisa adequar o usuário à apresentação comercial disponível.	O prescritor pode adequar a posologia da formulação (dose, quantidade, forma farmacêutica ou fazer associação) a cada usuário.
A comercialização em larga escala, imobiliza economicamente e às vezes tecnicamente por questões de estabilidade, a possibilidade de produção de diversas formas farmacêuticas em várias concentrações.	Permite a prescrição de formas farmacêuticas diferenciadas das disponíveis comercialmente, bem como, o emprego de doses específicas para um determinado paciente.
Alto custo dos medicamentos	Baixo custo dos medicamentos

FONTE: LEAL *et al.*, 2007

Essas vantagens que fazem com que a farmácia magistral se torne importante para a população que faz o uso de seus medicamentos firmando-se no conceito do uso racional de medicamentos, que é definido como processo que abrange a prescrição correta; a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos marcados e no período de tempo estabelecido de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade. Sem as formulações magistrais, seria impossível alcançar-se o uso racional de medicamentos, pois nem sempre os preços dos medicamentos industriais são acessíveis à população de baixa renda (BRASIL, 2001).

Todavia, a importância da farmácia magistral não se delimita a questões econômicas. De fato, esta tem a responsabilidade de fornecer medicamentos de alta qualidade assistido pelo profissional farmacêutico, com o propósito de melhorar a relação médico/paciente.

## **2.2 – Qualidade dos medicamentos na farmácia de manipulação**

O controle de qualidade é uma operação essencial no processo de manufatura de medicamentos, independente da escala de produção. De acordo com o conceito de controle de qualidade, a qualidade é algo que deve ser construído durante todo o processo de fabricação de um medicamento, e não apenas alcançada por inspeção do produto final (PINTO *et al.*, 2000). Os medicamentos devem ser comercializados com segurança e as formulações devem estar terapeuticamente ativas, cujo desempenho é consistente e previsível. Novos agentes medicinais estão sendo produzidos em ritmo acelerado, ao mesmo tempo mais exigentes e sofisticados estão os métodos de análises desenvolvidos para a avaliação (LEVI; WALKER; PUGSLEY, 1964).

O controle de qualidade apresenta uma elevada despesa, exige área física apropriada, compra de equipamentos e treinamento contínuo de pessoas (MARTINELLI, 2005). Estas características dificultam o andamento do controle de qualidade nas farmácias magistrais, que em muitos casos não têm recursos suficientes para a execução de tais práticas dispendiosas, o que leva a um questionamento a respeito da qualidade dos produtos manipulados.

Os testes da qualidade determinam as características microbiológicas e físico-químicas de matérias-primas, produtos intermediários e produtos finalizados. Os resultados encontrados devem estar de acordo com especificações farmacopeicas, legislações vigentes e artigos científicos (BRASIL, 2008).

Para realização do controle de qualidade dos produtos manipulados, a farmácia deve submeter todas as matérias-primas, produtos intermediários e por amostragem os produtos acabados, aos testes exigidos. A RDC N° 67 determina a realização de inúmeras análises que dependem do tipo de forma farmacêutica e exigem os seguintes testes: caracteres organolépticos; solubilidade; pH; peso; volume; ponto de fusão; densidade; avaliação do laudo de análise do fabricante/fornecedor; peso médio; desintegração; grau ou teor alcoólico; volume;

viscosidade; teor do princípio ativo; dissolução e pureza microbiológica. A ANVISA preconiza que as matérias-primas tenham certificados de análise encaminhados pelo fornecedor. Além disso, testes físico-químicos e microbiológicos devem ser realizados para monitorar a qualidade da água de abastecimento, mantendo-se os respectivos registros (BRASIL, 2007).

### **2.3–Controle microbiológico dos medicamentos e os limites microbianos**

O controle de qualidade microbiológico de produtos não estéreis, nos quais admitem uma carga limitada de microrganismo, visa comprovar a ausência de microrganismos patogênicos e determinar o número de microrganismos viáveis. Visto que a elevada quantidade de microrganismos pode comprometer a estabilidade do produto, alterar as características físico-químicas e assim inativar os princípios ativos e excipientes da formulação, podendo ocorrer desvio da eficácia terapêutica. Além disso, a administração de medicamentos ou produtos contaminados pode agravar ou causar doença em pacientes que muitas vezes já estão debilitados, mesmo os potencialmente patogênicos (PINTO, 2004).

Os produtos com composição complexa como medicamentos e cosméticos constituem uma fonte rica em nutrientes para o crescimento de microrganismos. Da mesma forma, produtos com maior atividade de água comparados com amostras com baixo teor de água são mais susceptíveis a contaminação, esta podendo vir de diversas fontes, como: profissionais que trabalham na manipulação do produto, matéria-prima, embalagem, locais de acondicionamento, água, ar, equipamentos, utensílios de produção, produtos de limpeza e erros nos processos de desinfecção.

A qualidade microbiológica dos medicamentos sintéticos e biológicos manipulados está relacionada à ausência de patógenos e a uma carga mínima de microrganismos não patogênicos, que estão expressos no quadro 2 (BRASIL, 2010).

Os limites de aceitação estão descritos no quadro 2, 3, 4 e 5 e são interpretados do seguinte modo:

- $10^1$  UFC: valor máximo aceitável = 20
- $10^2$  UFC: valor máximo aceitável = 200
- $10^3$  UFC: valor máximo aceitável = 2000 e, assim, sucessivamente.

**Quadro 2:** Limites microbianos em preparações de produtos não-estéreis

Via de administração	Bactérias aeróbias UFC/g ou mL	Fungos/leveduras UFC/g ou mL	Pesquisa de patógenos
Preparação aquosa para uso oral	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1g, ou mL
Preparação não aquosa para uso oral	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1g, ou mL
Preparação para uso retal	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	–
Preparação para uso tópico (oromucosa, nasal, gengival, cutâneo, auricular)	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 1g, ou mL
Inalatório	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e Bactéria Gram negativa bile tolerante em 1g, ou mL
Preparação vaginal	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Candida albicans</i> em 1g, ou mL
Dispositivo transdérmico	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> /dispositivo

Fonte: BRASIL (2010).

Na análise de medicamentos contendo matérias-primas vegetais, baseados no tipo de uso das mesmas, os limites permitidos para carga microbiana são expressos no quadro3.

**Quadro 3:** Limites microbianos contendo matérias-primas vegetais destinadas a fabricação dos produtos não-estéreis

Via de administração	Bactérias aeróbias UFC/g ou mL	Fungos/leveduras UFC/g ou mL	Pesquisa de patógenos
Preparação para uso oral contendo matéria-prima de origem natural	$10^4$	$10^2$	Ausência de <i>Escherichia coli</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> em 1 g, ou mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10 g, ou 10 mL. Limite máximo de $10^2$ bactérias Gram negativa bile tolerante em 1g, ou mL.
Drogas vegetais (processos extrativos a quente)	$10^7$	$10^4$	-
Drogas vegetais que serão submetidas a processos extrativos a frio	$10^5$	$10^3$	-
Extrato seco	$10^4$	$10^3$	-
Tintura e extrato fluido	$10^4$	$10^3$	-

Fonte: BRASIL (2010).

Na análise de medicamentos que contém substâncias para uso farmacêutico, os limites permitidos para carga microbiana estão contidos no quadro 4.

Quanto aos parâmetros de controle microbiológico para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, a ANVISA determina os valores permitidos de microrganismos não patogênicos e regulamenta a ausência dos microrganismos patogênicos em produtos (quadro 5), além do cumprimento das BPMs (BRASIL, 1999).

**Quadro 4:** Limites microbianos contendo insumos farmacêuticos destinados a fabricação dos produtos não-estéreis

Via de administração	Bactérias aeróbias UFC/g ou mL	Fungos/leveduras UFC/g ou mL	Pesquisa de patógenos
Matéria-prima, base galênica	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	Ausência de <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> em 1 g, ou mL. Ausência de <i>Salmonella</i> em 10 g, ou 10 mL.

Fonte: BRASIL (2010).

**Quadro 5:** Limites microbianos de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes produzidos pelas farmácias magistrais.

Tipos	Área de aplicação e faixa etária	Limites de aceitabilidade
<b>TIPO – I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produtos para uso infantil</li> <li>Produtos para área dos olhos</li> <li>Produtos que entram em contato com mucosas</li> </ul>	a) Contagem de microorganismos mesófilos aeróbios totais, não mais que 10 <sup>2</sup> UFC/g ou mL Limite máximo 5x 10 <sup>2</sup> UFC/g ou mL b) Ausência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 1g ou mL c) Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> em 1g ou mL d) Ausência de Coliformes totais e fecais em 1g ou mL e) Ausência de Clostrídios sulfito redutores em 1 g (exclusivamente para talcos).
<b>TIPO- II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Demais produtos susceptíveis à contaminação microbiológica</li> </ul>	a) Contagem de microorganismos mesófilos aeróbios totais, não mais que 10 <sup>3</sup> UFC/g ou mL Limite máximo 5x 10 <sup>3</sup> UFC/g ou mL b) Ausência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 1g ou mL c) Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> em 1g ou mL d) Ausência de Coliformes totais e fecais em 1g ou mL e) Ausência de Clostrídios sulfito redutores em 1 g (exclusivamente para talcos).

Fonte: BRASIL (1999).

## 2.4 – Meios de cultura empregados no controle microbiológico

Os meios de cultura (figura 2) utilizados para o crescimento de microrganismos fornecem as primeiras informações para a sua contagem e identificação. Por isso é importante conhecer o potencial de crescimento de cada meio de cultura que é utilizado nas metodologias do controle de qualidade microbiológico (MURRAY *et al.*, 2003).

**Figura 2:** Meios de cultura utilizados no experimento



Fonte: LUCENA(2014).

A farmacopeia brasileira vem sendo bastante flexível na determinação do tipo de meio de cultura e soluções que são considerados satisfatórios para realizar os ensaios limites de contaminação microbiana. Além de fornecer uma variedade de opções de meios, ela também propõe que, podem ser utilizados outros meios que possuam propriedades nutritivas e seletivas similares para as espécies microbianas pesquisadas (BRASIL, 2010).

Os meios de cultura consistem da associação qualitativa e quantitativa de substâncias que fornecem os nutrientes necessários ao desenvolvimento (cultivo) de microrganismos fora do seu meio natural. Tendo em vista a ampla diversidade metabólica dos microrganismos, existem vários tipos de meios de cultura para satisfazerem as variadas exigências nutricionais. Além dos nutrientes é preciso fornecer condições ambientais favoráveis ao desenvolvimento dos microrganismos, tais como pH, pressão osmótica, umidade, temperatura, atmosfera (aeróbia, microaeróbia ou anaeróbia), dentre outras exigências (TRABULSI *et al.*, 2008).

Os meios são classificados quanto à consistência em sólidos, quando contém agentes solidificantes, principalmente ágar (cerca de 1 a 2,0 %); semi-sólidos, quando a quantidade de ágar e/ou gelatina é de 0,075 a 0,5 %, dando uma consistência intermediária, de modo a permitir o crescimento de microrganismos em tensões variadas de oxigênio ou a verificação da motilidade e também para conservação de culturas; e líquidos, sem agentes solidificantes, apresentando-se como um caldo, utilizados para ativação das culturas, repiques de microrganismos, provas bioquímicas, dentre outros. Podem ainda ser classificados quanto à procedência dos constituintes em naturais ou complexos, quando usa ingredientes com composição química não definida, tais como extratos de vegetais (malte, tomate, amido de tubérculos, peptona de soja, etc.) de animais (carne, cérebro, fígado, caseína, etc.) e de microrganismos (levedura) e artificiais, sintéticos ou ainda quimicamente definidos quando a composição química é conhecida e seus componentes servem para suprir as exigências nutritivas dos microrganismos, em fontes de carbono, nitrogênio, vitaminas, energia, sais minerais, dentre outros, quando então são conhecidas as necessidades nutricionais específicas (LACAZ-RUIZ, 2000).

Quanto à composição química podem ser simples (meios básicos) ou complexos. Os básicos são aqueles que permitem o crescimento bacteriano, sem satisfazer nenhuma exigência em especial (Ex. caldo e ágar simples). Os especiais são aqueles que cumprem com as exigências vitais de determinados microrganismos, como meio de infusão de cérebro e coração, ágar suco de tomate, ágar sangue, meio de Loeffler (com soro bovino), ágar chocolate (ágar simples fundido, adicionado de sangue e aquecido a 80°C), meio de Tarozzi (com fragmento de fígado - para anaeróbios), meio de Lowenstein, meios Shahidi Ferguson Perfringens (SFP), Tryptose Sulfito Ciclosserina (TSC), Baird-Parker (com gema de ovo) (TORTORA, 2005).

## **2.5 – Ocorrência de contaminações em produtos de farmácias magistrais**

A contaminação microbiana de produtos farmacêuticos representa um risco potencial. Muitos casos foram descritos como tétano, causado pelo pó de talco (1946); infecção por *Salmonella*, causada por comprimidos de tiroidina (1966), pelo



corante (Carmina) de cápsulas (1967) e pelo pó de pancreatina (1972); bacteremia, causada por *Pseudomonas cepacia*, presente na povidona iodada (1984); infecções urinárias, causadas por espécies de *Pseudomonas* em cloreximida (1966); infecções oculares, causadas por *Pseudomonas aeruginosa* em unguento de hidro cortisona (1966); infecções em feridas, causadas por *Pseudomonas multivorans* em solução de cloreximida (1970); infecções de pele causadas pelo *Mycobacterium chelonae* no violeta de genciana usado para marcar a pele em cirurgias (1987), (LA ROSA, 1995).

Firmino *et al.* (2011), ao avaliar a qualidade microbiológica de cinco bases de creme Lanete® utilizadas em farmácias de manipulação do município de Jundiaí-SP, encontraram que duas marcas (40%) apresentaram contaminação no teste de estabilidade microbiológica. A pesquisa salientou a importância da adoção de normas de controle de qualidade e prevenção da contaminação na produção para garantia de um produto de qualidade para o consumidor.

Verdi; Younes e Bertol (2013), analisaram nove amostras de chás e doze amostras de cápsulas de plantas utilizadas na assistência ao tratamento da obesidade. Na contagem de microrganismos viáveis, os chás analisados foram aprovados, pois apesar de apresentarem uma carga microbiana elevada, esta se encontrava dentro das especificações, entretanto, 16,66% e 66,66% das cápsulas analisadas foram reprovadas por apresentarem quantidades superiores de bactérias e fungos, respectivamente. Na pesquisa de patógenos, 76% das amostras (88% dos chás e 58% das cápsulas) apresentaram um ou mais de um tipo de microrganismo. *Salmonella spp.* esteve presente em 33% das amostras evidenciando a qualidade microbiológica insatisfatória dos produtos encontrados no mercado. Estes resultados demonstram a necessidade da realização do controle de qualidade tanto das matérias-primas vegetais, quanto dos produtos acabados, através do controle e fiscalização rigorosa, com adoção de medidas regulamentadoras e educativas.

Carvalho; Martini e Michelin (2011) avaliaram sete amostras de filtro solar em gel, adquiridas em farmácias de manipulação do município de Araras - SP. Uma das sete amostras analisadas foi reprovada, devido ao crescimento de microrganismos totais ser superior ao limite permitido e por apresentar patógenos.

A água purificada utilizada nas farmácias de manipulação é considerada matéria-prima imprescindível em quase todos os procedimentos e Miranda *et al.*

(2013) confirma que esta é alvo de contaminação. Avaliaram a qualidade microbiológica da água purificada utilizada por algumas farmácias de manipulação da região centro-oeste no ano de 2012 e em nenhuma das 145 amostras de água analisadas foi verificada a presença de *P. aeruginosa*. Entretanto, 15,2% apresentaram resultados insatisfatórios para a contagem de bactérias heterotróficas. Das 32 amostras de água deionizada avaliadas, 28,1% apresentaram crescimento microbiano acima do especificado pela farmacopeia; para 37 amostras de água de osmose reversa, 13,5% foram reprovadas e em 76 amostras de água destilada o índice de reprovação foi de 10,5%. Verifica-se que apesar das exigências dos órgãos oficiais no controle da água purificada utilizada nas farmácias, a contaminação microbiana ainda é um desafio, mostrando a importância do monitoramento rigoroso e manutenção dos equipamentos de purificação. Tais medidas são necessárias para manter a qualidade dos produtos manipulados oferecidos à população, zelando pela saúde e o bem estar do consumidor.

Apesar da preocupação crescente com a qualidade da água para consumo humano, ainda são poucos os dados disponíveis no Brasil sobre a qualidade microbiológica dos produtos manipulados por farmácias magistrais.

### **3. JUSTIFICATIVA**

Considerando o aumento do uso dos produtos manipulados surge a preocupação com a qualidade dos mesmos, de forma a proteger o consumidor. Estudos com esses produtos relatam a incidência de inúmeros contaminantes nas amostras, de forma que não se encontravam dentro dos padrões de qualidades exigidos.

Assim sendo, é de suma importância, o desenvolvimento de estudos que visem avaliar a contaminação microbiológica de formulações farmacêuticas magistrais, ainda que hoje sejam poucos os existentes na literatura. Também é relevante correlacionar as possíveis causas da contaminação com as interferências que o produto pode sofrer com a presença em excesso de microrganismos e as possíveis medidas a serem tomadas para que se evite a contaminação.

Como se sabe da importância dos estudos de avaliação microbiológica de produtos farmacêuticos magistrais visto que estes quando fora das especificações podem causar diversos danos ao paciente, é indispensável o levantamento de dados que possam futuramente guiar projetos e medidas intervencionistas que contemplem a garantia da qualidade trazendo benefícios aos usuários de produtos magistrais.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Geral**

Avaliar a qualidade microbiológica dos produtos farmacêuticos manipulados de uma farmácia magistral no município de João Pessoa-PB.

### **4.2 Específicos**

- Avaliar os índices de contaminação microbiológica em produtos farmacêuticos comercializados pela farmácia de manipulação;
- Identificar quais os microrganismos presentes nas formulações farmacêuticas magistrais.
- Identificar quais formulações são mais suscetíveis à contaminação.

## 5. MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 Local da Pesquisa

A pesquisa realizou-se no Laboratório de Microbiologia do Departamento de Fisiologia e Patologia, localizado no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba.

### 5.2 Plano de Amostragem

As amostras (figura 3) foram adquiridas em uma farmácia magistral da cidade de João Pessoa–PB. Todas as amostras estavam dentro do prazo de validade e foram processadas com assepsia conforme instruções adequadas. Para execução das análises microbiológicas foram coletadas seis amostras (quadro 6) selecionadas de modo aleatório que foram analisadas no dia posterior a sua aquisição.

**Quadro 6:** Amostras de produtos para análises microbiológicas, procedentes de uma farmácia magistral, João Pessoa-PB, em 2014.

Amostras	Descrição	Quantidade
A	Xarope de Unha-de-gato ( <i>Uncaria tomentosa</i> )	300mg/5mL
B	Xarope de cetirizina	10 mg/5mL
C	Cápsulas de cetirizina	10mg
D	Gel de peróxido de benzoila	5%
E	Xampu de Jaborandi + D-pantenol	0,5%
F	Sabonete de peróxido de benzoíla	5%

### 5.3 Preparo dos meios de cultura para bactérias

Foi feito uma suspensão com 37g do meio de cultura ágar Mueller-Hinton desidratado em um litro de água destilada. Deixando incorporar 10 a 15 minutos. Para uma melhor dissolução foi aquecido o meio sob agitação constante. Em seguida foi esterilizado a 121 ° C durante 15 minutos. E foi distribuído em placas de Petri a um nível de 4 mm sobre uma superfície horizontal. Para o teste de esterilidade os meios foram incubados a uma temperatura de 37°C durante 24h, sendo descartados os meios que apresentaram contaminação.

**Figura 3:** Amostras adquiridas em uma farmácia magistral utilizadas na avaliação microbiológica. João Pessoa, em 2013.



Fonte: LUCENA (2014).

#### 5.4 Preparo dos meios de cultura para fungos

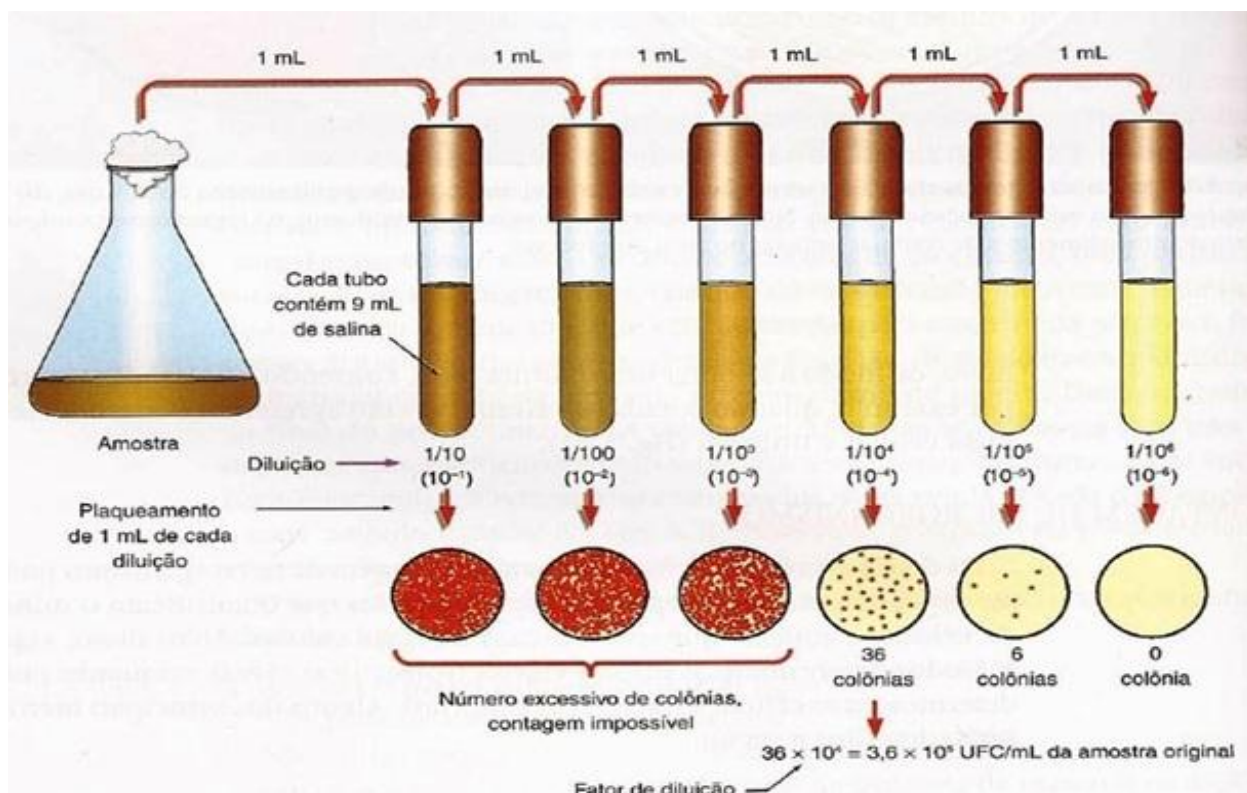
Para preparar o batata-dextrose-água (BDA) acidificado, foram colocadas as batatas inglesas descascadas e fatiadas (250g) em uma panela com 1 litro de água e deixado ferver por 1h, até que elas ficassem moles. Depois o decocto foi filtrado para a obtenção do extrato líquido de batata. Foi adicionado ao extrato, 10g de dextrose e 15g de ágar e efetuada a dissolução. Depois foi completado o volume de 1 litro com água destilada. Em seguida, foi esterilizado a 121°C durante 15 minutos. Após resfriado a temperatura de aproximadamente 60°C foi adicionado ácido tartárico a 10% até o meio atingir pH 3,5 sendo verificado com papel indicador de pH. Em seguida foi distribuído em placas de Petri de 100 X 15mm, recebendo esta 10 a 15mL de meio. Onde permaneceram uma superfície horizontal para solidificação. Os meios foram incubados a uma temperatura de 25°C durante 24h, para controle de esterelidade

#### 5.5 Método

Primeiramente, as embalagens foram desinfetadas com álcool 70%. Em seguida foram pesados 1g de cada amostra, que foram diluídas em 9mL de água destilada e esterilizada. Após homogeneização, foram realizadas diluições decimais sucessivas (figura 4), até  $10^{-3}$ . Em seguida, 0,1mL de cada diluição foi semeado em meio de cultura ágar Mueller-Hinton (Merck) (BRASIL, 2010), em triplicata, para bactérias. Para fungos, foi utilizada as mesmas diluições, semeando-se 0,1mL em

placas de Petri contendo o meio BDA acidificado a pH 3,5. (SINGH *et al.*, 1991, BARNES; MARR, 2006). A semeadura foi efetuada com movimentos cuidadosos com o auxílio da alça de Drigalski e as placas foram incubadas (bactérias a 37°C durante 72h e fungos a 25°C durante 7 dias, em posição invertida). Para o controle negativo foi utilizado a água destilada e esterilizada a mesma utilizada na diluição das amostras.

**Figura 4:** Diluição seriada das amostras



Fonte: <[www.fitopatologia1.blogspot.com.br](http://www.fitopatologia1.blogspot.com.br)>

## 5.6 Avaliações previstas para quantificação e identificação das bactérias

As avaliações consistiram em contagem do número de colônias formadas e posterior identificação das mesmas. As leituras foram realizadas a cada 24h durante o período de incubação. As amostras que apresentassem crescimento seriam multiplicadas em meios seletivos (quadro 7) e submetidas posteriormente às provas bioquímicas de identificação de bactérias contaminantes, abrangendo a pesquisa para *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Escherichia coli* e outras enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa* e Clostrídios, conforme descrito na RDC481/1999 e o método farmacopeico (BRASIL, 1999; BRASIL, 2010).

**Quadro 7:** Proposta para pesquisa de microrganismos específicos

<b>Microrganismo específico</b>	<b>Enriquecimento</b>	<b>Seletivo</b>	<b>Descrição</b>
Teste para presença de <i>E.coli</i>	Caldo digesto de Caseína- Soja incubado a 30-35°C por 18-24h para enriquecer a bactéria Depois conduzir um enriquecimento seletivo em Caldo MacConkey de 24-48h	Subcultura em ágar MacConkey a 30-35°C por 18-24h	Crescimento de colônias indica a possível presença de <i>E.coli</i> . Confirmado por um teste de identificação específico.
Teste para presença de <i>S. aureus</i>	Caldo digesto de Caseína-Soja incubado a 30-35°C por 18-24h para enriquecer a bactéria	Subcultura em ágar Sal-Manitol incubado a 30-35°C por 18-72h	Crescimento de colônias amarelo-claro rodeadas por uma zona amarela indica a possível presença de <i>S.aureus</i> . Confirmado por um teste de identificação
Teste para presença de <i>P. aeruginosa</i>	Caldo digesto de Caseína-Soja incubado a 30-35°C por 18-24h para enriquecer a bactéria	Subcultura em ágar cetrimida incubado a 30-35°C por 18-72h	Crescimento de Colônias. Confirmado por um teste de identificação específico
Teste para presença de <i>Salmonella spp.</i>	Caldo Digesto de Caseína- Soja incubado a 30-35°C por 18-24h para enriquecer a bactéria	Subcultura em ágar xilose lisina desoxicolato incubado a 30-	Crescimento de Colônias. Confirmado por um teste de identificação



		35°C por 18-72h	específico
Teste para presença de Clostrídios sulfito redutores	Caldo Digesto de Caseína-Soja incubado a 30-35°C por 18-24h para enriquecer a bactéria	Subcultura em ágartriptose sulfito cicloserina incubado a 30-35°C por 18-72h	Crescimento de colônias negras. Confirmado por um teste de identificação específico

Fonte: BRASIL (2010)

### 5.7 Avaliações previstas para quantificação e identificação dos fungos

Para fungos seriam feitas as identificações dos gêneros baseando-se na morfologia das estruturas reprodutivas e vegetativas, utilizando-se a técnica de microcultivo (figura 5). O microcultivo se fundamenta na cultura do fungo em pequenos pedaços de meio de cultura, entre lâmina e lamínula, onde o crescimento do fungo se expande e fixa na porção inferior da lamínula, que quando retirada com cuidado mantém as estruturas que formam esporos (corpo de frutificação), intacta, o que facilita a melhor identificação das características morfológicas reprodutiva dos fungos (BRASIL,2004).

**Figura 5:** técnica do microcultivo

Fonte: <[www.pgodoy.com](http://www.pgodoy.com)>

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A população bacteriana e fúngica nas amostras de produtos procedentes da farmácia magistral estão expressos nos quadros 8.

**Quadro 8:** População bacteriana e fúngica nos produtos procedentes de uma farmácia magistral de João Pessoa, em 2014.

Microorganismos	Xarope de unha-de-gato (A)	Xarope de cetirizina (B)	Cápsulas de cetirizina (C)	Gel de peróxido de benzoíla (D)	Shampoo de Jaborandi + D-pantenol (E)	Sabonete de peróxido de benzoíla (F)
Bactérias UFC/mL <sup>-1</sup>	0 x 10 <sup>-1</sup>	0 x 10 <sup>-1</sup>	0 x 10 <sup>-1</sup>	0 x 10 <sup>-1</sup>	0 x 10 <sup>-1</sup>	0 x 10 <sup>-1</sup>
Fungos UFC/mL <sup>-1</sup>	0 x 10 <sup>-1</sup>	0 x 10 <sup>-1</sup>	0 x 10 <sup>-1</sup>	0 x 10 <sup>-1</sup>	0 x 10 <sup>-1</sup>	0 x 10 <sup>-1</sup>

Apesar do meio Mueller-Hinton (MH) ser amplamente utilizado em laboratório para crescimento de microrganismos. Não apresentou crescimento de colônias, consequentemente respeitando os limites permitidos pela Farmacopeia Brasileira e pela ANVISA (BRASIL, 2010; BRASIL, 1999).

O meio batata-dextrose-água acidificado que possibilita o crescimento de fungos filamentosos e leveduriforme. Entretanto, não houve crescimento no cultivo das amostras, respeitando os limites estipulados pela Farmacopéia Brasileira e pela ANVISA (BRASIL, 2010; BRASIL, 1999).

As amostras A e B, referentes aos xaropes, não apresentando crescimento microbiano, mantendo assim a qualidade necessária para o consumo. Os xaropes são soluções aquosas com altas concentrações de açúcar perto da saturação, por isso é uma solução viscosa. Essa viscosidade além de conferir-lhes maior estabilidade, protege a amostra contra o crescimento de microrganismos, visto que soluções concentradas de açúcar são muito resistentes aos microrganismos, pois não há água suficiente para sua proliferação (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1990). Dados semelhantes foram encontrados por Medeiros (2007), que não houve crescimento microbiano nas condições experimentais avaliadas, o qual analisou quatro xaropes, sendo três de ácido fólico 5mg e um de acerola.

A literatura correlaciona níveis de contaminação mais elevados paramatérias-primas de origem natural como as plantas. No entanto, neste trabalho não foi observado esta correlação considerando que o xarope de unha-de-gato (amostra A) contém matéria-prima vegetal e apresentou conformidade com a especificação. Sugere que a farmácia analisada adquire essa matéria-prima de um fornecedor qualificado (YAMAMOTO *et al.*, 2004).

A amostra C foi uma preparação não aquosa para uso oral e não apresentou crescimento microbiano. Pode sugerir que a ausência de contaminantes se deve a baixa atividade aquosa presente nos pós. A atividade aquosa é um parâmetro inteiramente ligado à umidade do produto o que permite determinar a capacidade de conservação.

As amostras D, E e F encontravam-se dentro dos padrões estabelecidos pela farmacopeia e pela ANVISA (BRASIL, 2010; BRASIL, 1999). Dados equivalentes foram encontrados por Andrade e colaboradores (2005), que na análise de 106 formulações entre elas formulações-bases de cremes, loções e géis verificou-se que somente 2,83% estavam em desacordo com as especificações, portanto, 97,17% das amostras foram aprovadas nas mesmas condições experimentais avaliadas.

A ausência de contaminação microbiológica nos produtos manipulados evita alterações nas propriedades do produto, como também preserva a saúde do usuário.

Também confirma que a farmácia cumpre as boas práticas de manipulação estabelecidas pela ANVISA.

## **7. CONCLUSÃO**

Com base nos resultados apresentados observou-se que todos os produtos analisados da farmácia magistral em estudo atende as especificações da Farmacopeia Brasileira e da ANVISA que estabelece através da resolução 481/99 os limites microbianos permitidos para produtos cosméticos.

E dessa forma, verifica-se a grande necessidade da implantação das normas estabelecidas pela RDC nº 67/07 que rege as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias com a finalidade de efetuar-se um controle das possíveis fontes de contaminação de um produto farmacêutico, seja princípio ativo ou adjuvantes farmacotécnicos, além dos equipamentos, pessoal e local de produção.

## 8. REFERÊNCIAS

ANDRADE, F.R.O.; SOUZA, A.A.; ARANTES, M.C.B.; BARA, M.T.F.. Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia**. 2(2):38-44, 2005.

BARNES, B. D; MARR, K. A. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. **Infect. Dis. Clin. N. Am.** 20 USA, 545–561, 2006.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Resolução RDC Nº33, de 19 de abril de 2000**. Brasília (DF): Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; 19 abr. 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos – uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos. **Revista – Brasília**, 2.ed.: Anvisa., p.20-26, 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 67 de 08 de outubro de 2007. Resolução da diretoria colegiada institui as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Brasília, 2007. **Disponível em:** <[http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/resolucao67\\_08\\_10\\_07.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/resolucao67_08_10_07.pdf)> Acesso em: 27/02/2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Detecção e identificação dos fungos de importância médica. Módulo 7– Brasília: Anvisa, p.13-86 2004. **Disponível em:** <[http://www.anvisa.gov.br/servicos/audite/microbiologia/mod\\_7\\_2004.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicos/audite/microbiologia/mod_7_2004.pdf)>. Acesso em: 02/03/2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa nacional de controle de infecção “ORIENTAÇÕES PARA A ELABORAÇÃO DE UM MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM BACTERIOLOGIA”. Instituto Nacional de saúde Dr. Ricardo Jorge, p. 11-12, 2004. **Disponível em:** <<http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008546.pdf>> Acesso em: 24/02/2014.

BRASIL. **Política Nacional de Medicamentos, série C, projetos, programas e relatórios**, n. 25. Brasília (DF); 2001.

BRASIL. Resolução nº. 481, de 23 de setembro de 1999. Define os limites permitidos de carga microbiana para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

**Disponível**

**em:**

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/82f733004aee4c53b7cebfa337abae9d/Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+481+de+27+de+setembro+de+1999.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 25/02/2014.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira, volume 1** /Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.

CARVALHO, L.L.; MARTINI, P.C.; MICHELIN, D.C. Avaliação da qualidade microbiológica de filtros solares manipulados em forma de gel. Revista brasileira de farmácia. 92(4): 314-317, 2011. **Disponível em:** < <http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2011-92-4-11-314-317.pdf>> Acesso em: 05/03/2014.

FIRMINO, C.R.; COSTA, M.C.; ANDRELA, A.L.B.; SOARES, V.C.G. Avaliação da qualidade de bases farmacêuticas manipuladas no município de Jundiaí – SP. Revista Multidisciplinar da Saúde – Ano III – Nº 05 – 2011. **Disponível em:** <[http://www.anchieta.br/Unianchieta/revistas/saudeemfoco/pdf/RevistaMultidisciplinardaSaude\\_05.pdf#page=2](http://www.anchieta.br/Unianchieta/revistas/saudeemfoco/pdf/RevistaMultidisciplinardaSaude_05.pdf#page=2)> Acesso em: 05/03/2014.

LA ROSA, M.C; MADINA, M.R; VIVAR C. Microbiological quality of pharmaceutical raw materials. **Pharm acta helv.** 1995 Sep;70(3):227-32.

LACAZ-RUIZ, R. **Manual práctico de microbiología básica**. São Paulo: USP 125 p. 2000.

LEAL, L.B.; SILVA, M.C.T.; SANTANA, D.P. Preços X qualidade e segurança de medicamentos em farmácias magistrais. **Revista Infarma**. v.19, n.1/2, 2007

LEVI, L.; WALKER, G.C.; PUGSLEY, L.I. Quality Control of Pharmaceuticals. **Le Journal de L'Association Médicale Canadense**. 91(15):781-785, 1964.

MARTINELLI, H.K.; CASTELLANI, A.M.; GONÇALVES, J.E.; GONÇALVES, R.A.C. Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação e homeopáticas de Maringá, Estado do Paraná. **Acta Sci. Health Sci.** 27(2):137-43, 2005.

MEDEIROS, A.C.D. ; PORTO, K.L.; PAIVA, A.V.R.; PROCÓPIO, J.V.V. Análise de contaminantes microbiológicos em produtos comercializados em farmácia de manipulação. **Revista de biologia e farmácia**. v.01, n.1, p.7-8, 2007. Disponível em: < [http://sites.uepb.edu.br/biofar/download/v1n12007/pdf\\_analise\\_de\\_contaminates\\_microbiologicos.pdf](http://sites.uepb.edu.br/biofar/download/v1n12007/pdf_analise_de_contaminates_microbiologicos.pdf)>. Acesso em: 26/02/2014.

MIRANDA, C.G.; SILVA, E.O.; TORRES, I.M.S.; ALVES, V.F.; VALERIANO, V.S.; CARDOSO, N.L.C. Avaliação da qualidade microbiológica da água purificada utilizada por algumas farmácias de manipulação da região centro-oeste no ano de 2012. **Revista de biotecnologia e ciência**.v.1 CFBC , n. 2, 2013.

MURRAY, P.R., BARON, J.E., PFALLER, A.M., TENOVER, C.F., YOLKEN, H.R. **Manual of Clinical Microbiology**: American Society for Microbiology, 8th Ed., Washington. D.C., 2003.

PINTO, T.J.A., KANEKO, T.M.; OHARA, M.T. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. São Paulo: Atheneu, 309 p., 2000.

PINTO, T.J.A.; YAMAMOTO, C.H.; MEURER, V.M.; REZENDE, P. Congresso Brasileiro de Extensão Universitária, 2, 2004, Belo Horizonte. Controle de qualidade microbiológico de produtos farmacêuticos, cosméticos e fitoterápicos produzidos na zona da mata, MG. **Anais...**Belo Horizonte: UFJF, USP. p 1-7, 2004.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, M.R. **Técnicas Farmacêuticas e Farmácia Galênica**. 3º ed., Vol. II, Lisboa: Fundação CalousteGulbenkian, 1990.

RIBEIRO, A.L.A. Resolução RDC No 33 / ANVISA/MS: uma análise crítica do roteiro de inspeção para farmácias com manipulação **[Dissertação]**. Niterói; RJ: Universidade Federal Fluminense; 2003.



SILVA, R.F.; NASCIMENTO FILHO, A.P.; MENDONÇA D.C. Estratégias competitivas no mercado farmacêutico brasileiro: uma abordagem sobre o setor magistral. Trabalho apresentado ao 8º. SIMPEP. **Anais...**Bauru, Brasil; 2006.

SINGH, K.; FRISVAD, J.C.; THRANE, U.; MATHUR, S.B. **An illustrated manual on identification of some seed-borne Aspergilli, Fusaria, Penicillia ad their mycotoxins.**Ed.Denmark, 1991.

SUTTON, S.. SINGER, D. C. Microbiological Best Laboratory Practices, USP <1117> Value and Recent Changes to a Guidance of Quality Laboratory Practices. **American Pharmaceutical Review.**Vol.14, Issue4. USA. 2011.

TORTORA, G.J. **Microbiologia.** 8.ed. Porto Alegre: ARTMED, 550p. 2005.

TRABULSI, L.R; ALTERTHUM, F; GOMPERTZ, O.F; CANDEIAS, J.A.N. **Microbiologia**5.ed. São Paulo: Atheneu, p.21-36, 2008.

VERDI, S.; YOUNES, S.; BERTOL, C.D.; Avaliação da qualidade microbiológica de cápsulas e chás de plantas utilizadas na assistência ao tratamento da obesidade. Rev. Bras. Pl. Med., Campinas, v.15, n.4, p.494-502, 2013.**Disponível em:** <<http://www.scielo.br/pdf/rbpm/v15n4/a04v15n4.pdf>>. Acesso em: 05/03/2014.

YAMAMOTO, C.H.; PINTO, T.J.A.; MEURER, V.M.; CARVALHO, A.M.; REZENDE, P. Controle de qualidade microbiológico de produtos farmacêuticos, cosméticos e fitoterápicos produzidos na zona da mata,MG. Farmácia e química, São Paulo, v. 33, n. 1, p. 42-47, 2000. **Disponível em:** <<https://www.ufmg.br/congrent/Desen/Desen7.pdf> >. Acesso em: 26/02/2014.